

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Doença Celíaca

- Manifestações orais na população pediátrica -

Stela Menezes da Costa Alamão

MESTRADO INTEGRADO

Dissertação, orientada pela Dr^a Alda Reis Tavares

AGRADECIMENTOS

À Deus acima de tudo!

À minha família, especialmente aos meus estimados e queridos pais, pelo apoio incondicional, por toda a confiança e incentivo.

À Doutora Alda Reis Tavares, que muito contribuiu para a realização deste trabalho, pela orientação, paciência, disponibilidade, dedicação e pela partilha dos seus conhecimentos.

Às colegas: Gisela Cabrita, Sara Jesus e Sónia Ring, pela amizade e companheirismo ao longo desta jornada.

RESUMO

A doença celíaca é uma patologia intestinal crónica, causada pela intolerância ao glúten. É caracterizada por uma enteropatia mediada pelo sistema imunológico, associada a maioria dos nutrientes e vitaminas.

Variadas são as manifestações orais encontradas nas crianças portadoras da doença celíaca, nomeadamente, defeitos do esmalte dentário, úlceras aftosas recorrentes, atraso da erupção dentária e glossite atrófica, entre outras.

Os Médicos Dentistas podem desempenhar um papel importante no diagnóstico da doença, através da identificação e correcto encaminhamento ao especialista.

Actualmente o único tratamento disponível é uma dieta sem glúten, mas existem novas perspectivas terapêuticas que poderão ser favoráveis aos portadores desta patologia.

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica acerca da doença celíaca, aspectos históricos, prevalência, etiologia, manifestações sistémicas e em particular, as orais, com ênfase no diagnóstico precoce da patologia na população pediátrica.

PALAVRAS-CHAVE: Doença celíaca, crianças, manifestações orais, prevalência, defeito do esmalte, estomatite aftosa, dieta sem glúten, nutrição, doença sistémica.

ABSTRACT

Celiac disease is a chronic intestinal pathology caused by intolerance to gluten. It is characterized by an immune-mediated enteropathy, associated with severe difficulties with digestion and absorption of most nutrients and vitamins.

Various oral manifestations are found in children with celiac disease in particular the dental enamel defects, recurrent aphthous ulcers, delayed tooth eruption, atrophic glossitis, among others.

Dentists can play an important role in diagnosis, through the identification and proper referral to a specialist.

Currently the only available treatment is a gluten free diet, but there are new therapeutic perspectives that may be favourable to patients with this pathology.

This work consists of a literature review about celiac disease, historical aspects, prevalence, etiology, systemic manifestations and in particular the oral, with emphasis on early diagnosis of disease in the pediatric population.

KEYWORDS: Celiac disease, children, oral manifestations, prevalence, enamel defect, aphthous stomatitis, gluten-free diet, nutrition, systemic disease.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAE- Anticorpos Anti-Endomísio

ATt- Anti-Transglutaminase Tecidular

CMH- Complexo Major de Histocompatibilidade

DC- Doença Celíaca

DH- Dermatite Herpetiforme

EAR- Estomatite Aftosa Recorrente

HLA- Antígeno Leucocitário Humano

IgA- Imunoglobulina A

TTG- Transglutaminase Tecidular

UA- Úlceras Aftosas

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
1- INTRODUÇÃO	7
2- DOENÇA CELÍACA	10
2.1- Epidemiologia	10
2.1.1- Dados epidemiológicos em Portugal	10
2.2 - Glúten - Toxicidade e imunogenicidade	11
2.2- Fisiopatologia	12
2.3- Sintomatologia/Diagnóstico	13
3- MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA CELÍACA	15
3.1- MANIFESTAÇÕES ORAIS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	15
3.1.1- Defeitos do esmalte	16
3.1.2- Estomatite aftosa recorrente	18
3.1.3- Glossite atrófica	19
3.1.4- Manifestações orais da dermatite herpetiforme	20
3.1.5- Outras manifestações orais	21
4- TERAPÊUTICA	22
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
6- BIBLIOGRAFIA	25
7- ANEXOS	II, III, IV, V, VI, VII, VIII

1. INTRODUÇÃO

As manifestações orais das doenças gastrointestinais (GI), ocasionalmente, podem ocorrer antes do início dos sintomas, estarem presentes durante o decurso da doença ou persistirem mesmo após esta ter sido resolvida (Daley e Armstrong, 2007).

Por vezes, as lesões orais são semelhantes às lesões gastrointestinais enquanto que, em outras, as alterações orais são causadas por modificações sistémicas secundárias a doença gastrointestinal, tais como as relacionadas com a má absorção (Daley & Armstrong, 2007). Estas manifestações são reconhecidas com patologias como: doença Crohn, colite ulcerativa, síndrome de Gardner e de Peutz-Jeghers, colite ulcerativa, icterícia, refluxo gastro-esofágico e má absorção relacionada com a hematopoiese. (Daley e Armstrong, 2007). A doença celíaca, à semelhança das patologias gastrointestinais anteriormente citadas, também pode apresentar manifestações a nível da cavidade oral.

A doença celíaca (DC), também conhecida como enteropatia sensível ao glúten ou *sprue* não-tropical, pode ser definida como uma doença intestinal inflamatória crónica, caracterizada pela má absorção de nutrientes e que melhora após a remoção do glúten da dieta (Procaccini *et al.*, 2007).

A primeira alusão à DC) remonta ao ano 200 da era cristã, mas foi só em 1888 que Samuel Gee a descreveu nos termos actuais. Em meados do século vinte, Dicke e colegas (citado por Nobre *et al.*, 2007) identificaram o glúten como sendo o agente causal (Nobre *et al.*, 2007).

A patologia era considerada rara na infância. Na actualidade, é descrita como uma condição comum que pode surgir em qualquer idade (Rodrigo, 2006). Estima-se uma prevalência de 1-2% na população dos países ocidentais (Rodrigo, 2006).

Durante a infância, as manifestações da DC iniciam-se entre os 6 e os 24 meses de idade, após a introdução do glúten na dieta. Segundo Fasano (2005), os sintomas clássicos característicos da doença correspondem a instalação gradual de diarreia crónica, distensão abdominal, atrofia muscular, anorexia, irritabilidade e atraso do crescimento. Menos frequentes são as ocorrências de manifestações orais, dermatite herpetiforme, hepatite, anemia, atraso da puberdade, dor abdominal recorrente, baixa estatura e vômitos Fasano, (2005). [Anexos - Tabela 1] Recentemente, Rashid e colaboradores (2011) descreveram um conjunto de patologias que podem afectar a cavidade oral dos celíacos, nomeadamente os defeitos do esmalte, atraso da erupção

dentária, estomatites aftosas recorrentes, queilites, líquen plano oral e glossite atrófica. A língua fissurada e a geográfica são outras manifestações descritas que poderão estar presentes (Seyhan *et al.*, 2007).

O facto de serem menos frequentes, não implica que sejam menos importantes visto que os defeitos estruturais do esmalte permanecem por toda a vida e as queixas associadas às estomatites aftosas recorrentes interferirem com a qualidade de vida dos doentes, caso a doença não seja diagnosticada e tratada.

Estas manifestações orais poderão ser os únicos sinais e sintomas sugestivos da doença sistémica silenciosa. É portanto, neste tipo apresentação clínica onde o médico dentista poderá ter um papel crucial no diagnóstico precoce através de uma observação clínica meticulosa da cavidade oral.

OBJECTIVO

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica acerca da doença celíaca e descreve a etiologia, prevalência, manifestações sistémicas e em particular, as orais, com ênfase no diagnóstico precoce da patologia na população pediátrica.

METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho procedeu-se a uma pesquisa nas bases de dados PubMed e B-on utilizando as palavras-chave “Celiac disease”, “children”, “oral manifestations”, “prevalence”, “enamel defect”, “aphthous stomatitis”, “gluten-free diet”, “nutrition”, “systemic disease”, em língua inglesa e portuguesa. Foi ainda consultada o Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade de Lisboa – SIB.UL e realizada uma pesquisa no motor de busca Google e *scholar google* com as palavras-chave acima referidas.

A última pesquisa online feita em 21 de Março de 2012.

2. DOENÇA CELÍACA

2.1- EPIDEMIOLOGIA

Os estudos epidemiológicos sobre a DC indicam que esta patologia é comum na população em geral, atingindo mais indivíduos do que originalmente se pensava, com uma prevalência de 1-2% nos países ocidentais, incluindo os E.U.A. (Hovdenak *et al.*, 1999; Riestra *et al.*, 2000; Weile *et al.*, 2001; Henker *et al.*, 2002; Rutz *et al.*, 2002; Fasano *et al.*, 2003; Mäki *et al.*, 2003; West *et al.*, 2003). Na Europa calcula-se que a prevalência seja na ordem de 1:200 (Accomando e Cataldo, 2004). A doença é menos estudada nos países da Ásia e do Pacífico, com valores estimados entre 1:50 e 1:500 (Cummins e Roberts-Thonson, 2009). O valor mais elevado correspondente a 5,6% foi obtido numa população do norte de África, os Saharawi (Catassi *et al.*, 1999).

Assume-se que o número de casos assintomáticos seja elevado. Em 1991, Richard Logan publicou o seu conceito de "iceberg celíaco" (citado por Bai *et al.*, 2005). [Anexos - Figura 1] A prevalência da doença refere-se ao tamanho do iceberg, enquanto a área abaixo da linha da água representa o número total de casos sub-diagnosticados em dada população e num determinado intervalo de tempo. A área acima da linha da água (a ponta do iceberg) corresponde ao número de casos clinicamente diagnosticados (Bai *et al.*, 2005). A proporção entre casos diagnosticados para não diagnosticados na Europa encontra-se entre 1:5 e 1:13 (Bai *et al.*, 2005).

2.2.1- Dados epidemiológicos em Portugal

O primeiro estudo sobre a incidência da doença celíaca em Portugal foi publicado em 1990, por Paulo Ramalho e colaboradores, a partir de uma amostra de 360 casos, com diagnóstico histológico confirmado através de biopsias gastrointestinais, referenciados nos centros pediátricos portugueses entre o período de 1979-83. A taxa de incidência calculada foi de 1:3648 nados-vivos, com predomínio no sexo feminino (Ramalho *et al.*, 1990).

Antunes e colaboradores (2006), avaliaram a prevalência da doença numa população de 536 adolescentes assintomáticos (excepto um caso diagnosticado), de

ambos os sexos, com cerca de 14 anos de idade, de escolas da cidade de Braga. Com recurso a análises serológicas e biópsias intestinais, os autores estabeleceram o diagnóstico da doença. A prevalência estabelecida foi de 1:134 (Antunes *et al.*, 2006).

2.2- GLÚTEN - Toxicidade e imunogenicidade

O glúten é composto por proteínas presentes no endosperma de alguns cereais e classificam-se em dois grupos: as prolaminas (solúveis em etanol) e as gluteninas (insolúveis em etanol) (Ciclitira, 2001; Ciclitira *et al.*, 2005).

O termo prolaminas reflecte a sua particular composição em aminoácidos, nomeadamente o elevado teor em prolina e glutamina. Apresentam diferentes designações consoante os cereais de que provêm: grãos de trigo (gliadinas), de cevada (hordeínas), de centeio (secalinas) e de aveia (aveninas) e encontram-se em quantidades variáveis consoante o tipo de cereal (Ciclitira, 2001; Ciclitira *et al.*, 2005). As gluteninas podem ser separadas em subunidades de baixo peso molecular e de elevado peso molecular (Ciclitira *et al.*, 2005).

A gliadina, descrita como a fracção tóxica do glúten do trigo, é um componente solúvel em etanol com quatro sub-fracções na técnica de electroforese: α , β , γ e ω -gliadina e diferentes graus de toxicidade para os celíacos (Nelson *et al.*, 2009).

Tem sido demonstrado que estas sub-fracções têm uma toxicidade decrescente (as α -gliadinas são as mais tóxicas) e que a presença de uma sequência de 7 aminoácidos semelhantes na porção N-terminal das prolaminas do centeio e da cevada, sugerem que esta seja a porção tóxica determinante (Vader *et al.*, 2003). Assim, depois da sequenciação dos 266 aminoácidos da A-gliadina (Kasarda *et al.*, 1984), uma fracção da α -gliadina, foi sintetizado um conjunto de péptidos de gliadina e testado para avaliar a sua toxicidade e imunogenicidade (Ciccocioppo *et al.*, 2005).

Um destes péptidos com maior capacidade imunológica é o 33mer (LQLQPSTQPQLPYPQPQLPYPQPQPF) que foi identificado como um iniciador primário da resposta inflamatória na doença celíaca (Shan *et al.*, 2002).

Vader e colaboradores (2003) pesquisaram sequências homólogas a estes péptidos imunogénicos das gliadinas em outras prolaminas, e verificaram que existem

cerca de 50 em, secalinas e hordeínas mas são escassos em aveninas. De facto é reconhecido actualmente que a maioria dos doentes celíacos tolera a aveia. Vários estudos demonstraram a falta de imunogenicidade das aveninas (Janatuinen *et al.*, 2000; Högborg *et al.*, 2004; Srinivasan, 2006) embora estejam descritos alguns casos raros de intolerância (Lundin *et al.*, 2003; Arentz-Hansen *et al.*, 2004).

Relativamente as gluteninas, a sua toxicidade é controversa (Ciclitira *et al.*, 2005). No entanto, os estudos para testar a sua imunogenicidade *in vitro* (Dewar *et al.*, 2006) e Howdle (2006), na sua revisão sobre o tema afirmam que estas proteínas são também imunoestimulatórias da doença celíaca.

2.3- FISIOPATOLOGIA

Os pacientes com a doença celíaca apresentam uma reacção imunológica ao glúten que afecta tanto a imunidade inata como a adaptativa levando à inflamação progressiva e severa destruição da mucosa do intestino delgado (Guandalini e Vaziri, 2010).

Imunidade adaptativa

A resposta imunitária adaptativa ao glúten tem sido descrita como uma identificação de sequências peptídicas específicas que se ligam às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 e estimulam as células T CD4 glúten-específicas. Estas células T expressam os receptores α/β e podem ser isoladas a partir da lâmina própria. Elas funcionam como agentes de reconhecimento dos péptidos específicos do glúten apresentados através da interacção com as moléculas DQ2 ou DQ8 (Guandalini e Vaziri, 2010).

O glúten é uma macromolécula complexa que contém grande quantidade de resíduos de prolina e glutamina que o tornam indigesto nos celíacos. Entre os péptidos não digeridos, um dos fragmentos em particular, α -gliadina 33-mer, contém uma fracção de péptido imunodominante, que após atravessar a camada sub-epitelial é desaminado pela enzima transglutaminase tecidual 2. Esta alteração faz com que haja uma forte carga negativa no peptídeo, aumentando a sua afinidade para se ligar às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 nas células portadoras de antígeno. Tal ligação

leva à indução da proliferação de células T e uma resposta de citocinas Th1, principalmente com a libertação de interferão- γ (Guandalini e Vaziri, 2010).

Imunidade inata

Os linfócitos intra-epiteliais TCD8⁺ e TCR $\alpha\beta$ desempenham um papel importante na destruição das células epiteliais. Através de receptores específicos *natural killer* expressos na sua superfície, reconhecem as moléculas do complexo major de histocompatibilidade de classe I, induzidas na superfície do enterócito pelo stress e inflamação. Essa interacção activa os tais linfócitos intra-epiteliais de modo a tornarem-se células *killers* linfocitárias que podem levar a morte das células epiteliais. Este processo é facilitado especificamente pela citocina IL-15, com expressão elevada na mucosa dos celíacos (Guandalini e Vaziri, 2010).

Como consequência dos mecanismos imunológicos descritos acima, as seguintes alterações histológicas podem ser verificadas na mucosa intestinal dos pacientes celíacos: atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas e aumento da linfocitose intra-epitelial. Segundo a classificação de Marsh (citado por Guandalini e Vaziri 2010), foram descritas distintas e progressivas fases histológicas da doença de acordo com a severidade da mesma. [Anexos - Tabela 2]

Apesar de o mecanismo anteriormente decrito ser uma reacção imunológica causada pelo glúten, parece existir no entanto uma interacção com factores ambientais e genéticos.

Os parentes (tanto do primeiro como do segundo grau) do paciente celíaco têm um risco (5% -15%) aumentado de desenvolver a patologia. Outros grupos de alto risco incluem pacientes com doenças auto-imunes, como por exemplo, diabetes mellitus tipo 1, tiroidite e síndrome de Down. Os testes serológicos são recomendados para todos os que estão em alto risco para a doença celíaca (Rashid *et al.*, 2011).

2.4- SINTOMATOLOGIA / DIAGNÓSTICO

Têm sido descritas quatro formas de apresentação clínica possíveis para a patologia (Guandalini e Vaziri, 2010).

A forma típica, caracterizada principalmente por sinais e sintomas GI onde se destacam diarreia, vômito, atraso do crescimento, anorexia e dor abdominal recorrente.

A atípica ou extra-intestinal, em que os sinais e sintomas gastrointestinais são mínimos ou ausentes. A latente em que os indivíduos com susceptibilidade genética e testes serológicos positivos apresentam uma morfologia normal da mucosa intestinal e podem ou não ser sintomáticos e por último, a silenciosa, onde a mucosa do intestino delgado está afectada e auto-anticorpos da DC podem ser determinados através de testes serológicos, no entanto podem ou não existir sintomas mínimos (Guandalini e Vaziri, 2010). Calcula-se que 60% dos casos se manifestem nesta última condição (Lepers *et al.*, 2004).

Parece haver uma relação entre a idade do início da patologia e o tipo de sintomas clínicos apresentados. Tem sido sugerido que os casos assintomáticos ou que manifestem sintomatologia ligeira sejam provavelmente, mais comuns em pacientes jovens e adultos enquanto a forma típica, associada a manifestações mais agressivas, sejam mais prevalentes em crianças mais novas (Guandalini e Vaziri, 2010).

Segundo Fasano (2005), nas crianças, a doença manifesta-se com a instalação gradual de diarreia crónica, distensão abdominal, atrofia muscular, anorexia, irritabilidade e atraso do crescimento. Geralmente, ocorre entre os 6 e os 24 meses de idade, após a introdução do glúten na dieta, embora possa manifesta-se em qualquer idade (Fasano, 2005).

No que respeita a forma atípica, várias são as manifestações citadas na literatura nomeadamente dermatite herpetiforme, defeitos do esmalte dentário, anemia ferropénica, baixa estatura, puberdade atrasada, osteopenia, osteoporose, artrite, hepatite crónica com hipertransaminasemia, epilepsia com calcificações occipitais, ataxia primária e alterações psicológicas (Guandalini e Vaziri, 2010).

Actualmente, a forma típica é menos frequente (Campisi *et al.*, 2008) e graças ao uso de marcadores serológicos e a maior sensibilização da população para a doença, os quadros atípicos e assintomáticos têm sido reconhecidos, principalmente em crianças mais velhas e adultos (Rodrigo *et al.*, 2007; Shakeri *et al.*, 2009).

O diagnóstico da DC é efectuado através do quadro clínico e dos testes serológicos específicos (Rodrigues e Jenkins, 2006).

A transglutaminase tecidular IgA e antiendomísio IgA apresentam sensibilidade e especificidade superior a 90%. O teste de escolha é o transglutaminase tecidular (TTG) e encontra-se amplamente disponível. No entanto, como a deficiência de IgA é

comum na doença celíaca, o nível total de IgA no soro também deve ser avaliado de modo a evitar falsos negativos. Estes testes são menos fiáveis em crianças com menos de 3 anos de idade. Contudo, um teste com resultado negativo não exclui a presença da doença (Rashid *et al.*, 2011).

Os pacientes com o teste de anticorpos TTG positivos devem ser encaminhados para uma biopsia do intestino delgado de modo a confirmar o diagnóstico prévio (Rashid *et al.*, 2011) e, preferencialmente repetida alguns meses após a introdução da dieta sem glúten (Rodrigues e Jenkins, 2006).

3. MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA CELÍACA

A DC pode afectar tantos os tecidos moles como os mineralizados da cavidade oral. Segundo Rashid e colaboradores (2011), as manifestações da patologia com repercussões nos tecidos duros orais são os defeitos do esmalte dentário e atraso na erupção dentária, enquanto nos tecidos moles estão descritas estomatites aftosas recorrentes, queilites, líquen plano oral e glossite atrófica. Também são citadas na literatura outras lesões como a língua fissurada e a geográfica (Seyhan *et al.*, 2007).

Entre as patologias acima referidas, os defeitos do esmalte dentário e as estomatites aftosas recorrentes são as mais comuns (Rashid *et al.*, 2011), afectam tanto as crianças como os adultos (Wierink *et al.*, 2007; Campisi *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2010; Majorana *et al.*, 2010; Rashid *et al.*, 2011) e podem ser os únicos sinais presentes nos casos atípicos da DC (Lähteenoja *et al.*, 1998).

3.1- MANIFESTAÇÕES ORAIS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A DC pode surgir em qualquer idade, a partir do momento em que os alimentos sólidos são introduzidos na dieta (Rashid *et al.*, 2011). Na literatura têm sido descritas diversas manifestações orais associadas à DC na população pediátrica tais como: defeitos do esmalte, estomatite aftosa recorrente, formas inespecíficas de glossite atrófica, língua fissurada e geográfica e manifestações orais da dermatite herpetiforme (Aine, 1990; Fasano, 2005; Bucci *et al.*, 2006; Campisi *et al.*, 2007; Procaccini *et al.*, 2007; Seyhan *et al.* 2007; Wierink *et al.*, 2007; Campisi *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2010; Rashid *et al.*, 2011). Alguns autores referem ainda, haver uma associação entre DC e

diminuição da composição salivar (Lenander-Lumikari *et al.*, 2000) e atraso na erupção dentária (Rashid *et al.*, 2011).

3.1.1- Defeitos do esmalte

Em 1986, Aine descreveu pela primeira vez os defeitos do esmalte dentário em pacientes celíacos e propôs uma classificação dos mesmos de acordo com a sua severidade (citado por Wierink *et al.*, 2007). [Anexos - Tabela 3] As lesões devem ser simetricamente e cronologicamente detectáveis, em todos os quadrantes da dentição. As alterações do esmalte tais como hipoplasias, opacidades e descolorações, que não estejam presentes simétrica e cronologicamente nos quatro quadrantes são consideradas inespecíficas da doença celíaca. Os defeitos são mais evidentes se as superfícies dentárias estiverem secas, limpas, sem pigmentações ou placa bacteriana (Aine *et al.*, 1990).

O diagnóstico diferencial é de grande importância, visto que alterações de esmalte podem estar presentes em outras condições como fluorose, amelogenese imperfeita, associadas a trauma, infecções localizadas ou de causa idiopática. [Anexos - Tabela 4] Considera-se que a doença quando inicia-se antes dos 7 anos de idade, durante o desenvolvimento dos dentes permanentes, pode provocar alterações no esmalte dentário (Procaccini *et al.*, 2007; Rashid *et al.*, 2011). [Anexos - Figura 2] Os incisivos são os dentes mais afectados, seguido por molares, caninos e pré-molares (Aguirre *et al.*, 1997; Bucci *et al.*, 2006). Esta distribuição parece estar relacionada com a cronologia do desenvolvimento da dentição permanente e a fase activa da doença (Aguirre *et al.*, 1997).

Apesar das diversas teorias propostas na tentativa de explicar o mecanismo exacto responsável pelas alterações do esmalte dentário em celíacos, este permanece por esclarecer (Wierink *et al.*, 2007). Sugere-se que sejam uma consequência da própria doença, visto que a síndrome de má absorção pode ser responsável por hipocalcémia (Aine *et al.*, 1990).

Nikiforuk e Fraser (1981), com base num estudo em crianças com doenças crónicas associadas ao cálcio e homeostase de fosfato, sugeriram que a hipocalcémia

durante a formação do esmalte dentário é o determinante específico para o surgimento das hipoplasias.

Esta hipótese foi refutada por Wierink e colaboradores (2007), através de um estudo realizado em oitenta e uma crianças (53 celíacas e 28 controlos) com DC diagnosticada com o objectivo de verificar se os pacientes celíacos apresentavam defeitos específicos do esmalte e sintomas gastrointestinais. De acordo com os resultados obtidos, cerca de metade dos indivíduos do grupo controlo (46%), tinham sintomas de má absorção e apenas um deles apresentava os defeitos do esmalte específicos dos celíacos.

Em 1991, Maki e colaboradores, sugeriram que o órgão do esmalte poderia ser afectado por um processo imunológico induzido pelo glúten, entre os 6 meses e 7 anos de idade, e provocar os defeitos durante a formação das coroas. Os autores realizaram um estudo em 56 parentes (1º grau) de pacientes celíacos com o objectivo de comprovar se as alterações dentárias podiam ser usadas como diagnóstico da DC. Foi feita a avaliação de presença dos defeitos de esmalte e os resultados revelaram uma possível associação com o antígeno HLA - DR3. Esta hipótese foi posteriormente corroborada por outros investigadores (Mariani *et al.*, 1994; Aguirre *et al.*, 1997; Majorana *et al.*, 2010).

O envolvimento de dentes decíduos descrito em alguns casos (Bucci *et al.*, 2006; Ortega *et al.*, 2008) suporta a hipótese de que factores imunológicos e genéticos são mais importantes na etiologia dos defeitos do que as deficiências nutricionais (Pastore *et al.*, 2008).

De forma a verificar a prevalência de defeitos de esmalte específicos e inespecíficos em dentição decídua, Ortega e colaboradores (2008) realizaram um estudo em 33 crianças com DC comprovada e comparou-as com um grupo controlo. Os defeitos específicos foram observados em 73,3% das crianças com DC contra 23,3 do grupo controlo, sendo que os dentes mais afectados foram os molares decíduos (45,1%), seguidos pelos incisivos (31,7%) e por último os caninos (2,3%).

Segundo os autores, os defeitos nos molares decíduos, podem resultar de ambos os mecanismos (tanto imunológico como ambiental) porque a calcificação é iniciada antes do nascimento, mas a mineralização da coroa é concluída aos 6 meses de vida,

após o nascimento nos casos de primeiros molares, e 10-12 meses nos segundos molares. Durante este período, a DC poderá não ter sido diagnosticada na maior parte das crianças e o glúten não ter sido retirado da dieta.

3.1.2- Estomatite aftosa recorrente

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma das lesões frequentes da mucosa oral. Pode ser classificada em minor, major e herpetiforme (Sedghizadeh *et al.*, 2002).

A apresentação clínica mais comum é a minor, que consiste em pequenas úlceras dolorosas, redondas ou ovóides, com centros necróticos e margens circunscritas por um halo eritematoso. As lesões podem ocorrer na mucosa não queratinizada dos lábios, jugal ou palato mole (Sedghizadeh *et al.*, 2002). Afectam ambos os sexos em qualquer idade, embora a maior prevalência seja observada em crianças e adolescentes e do sexo feminino (Sedghizadeh *et al.*, 2002; Rashid *et al.*, 2011).

Procaccini e colaboradores (2007), propõem que o termo "estomatite aftosa recorrente" seja empregue em indivíduos sem compromisso geral da saúde enquanto que as úlceras encontradas em pacientes com envolvimento sistémico (como a doença celíaca) devem ser descritas de "úlceras aftosas". [Anexos - Figura 3]

As úlceras aftosas (UA) podem ocorrer em diversas situações além da DC, nomeadamente infecções orais, estados de imunodeficiência e doença de Crohn entre outras (Halfdanarson *et al.*, 2006).

A associação entre as úlceras orais, diarreia e perda de peso é conhecida há cerca de 3 séculos (Citado por Ferguson *et al.*, 1976), porém a relação entre UA e DC só foi estabelecida em 1975, por Ferguson e colaboradores (Citado por Ferguson *et al.*, 1976) que encontraram evidências histológicas da doença celíaca em 8 pacientes de uma população de 36 indivíduos que sofriam de UA. Os primeiros estudos realizados sobre a prevalência das UA em celíacos (Ferguson *et al.*, 1976; Tavela Veloso *et al.*, 1987) indicavam valores consideravelmente mais altos quando comparados com os actuais (Pastore *et al.*, 2008). [Anexos - Tabela 5]

A literatura contém resultados controversos relativamente à associação entre as duas patologias. Alguns autores confirmam esta relação (Procaccini *et al.*, 2007; Campisi *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2010) enquanto outros referem pouca ou nenhuma

associação (Sedghizadeh *et al.*, 2002; Robinson & Porter 2004; Bucci *et al.*, 2006).

Porém, parece haver consenso quanto a importância da UA como um indicador de risco para a DC. (Sedghizadeh *et al.*, 2002; Campisi *et al.*, 2008; Procaccini *et al.*, 2007).

Sugere-se que a UA em celíacos seja consequência de deficiências hematínicas associadas à disfunção intestinal (ferro, folato, vitamina B12) ou possa dever-se a mecanismos imunológicos da própria doença (Rashid *et al.*, 2011). A deficiência de vitamina B12 no celíaco também poderá estar relacionada com a diminuição do conteúdo ácido gástrico, aumento da proliferação bacteriana, gastrite auto-imunitária ou diminuição da eficiência de interação com os factores de transferência intestinais (Halfdanarson *et al.*, 2006).

3.1.3- Glossite atrófica

A glossite atrófica, também conhecida como língua lisa, é caracterizada pela sua aparência lisa e brilhante, com um fundo vermelho ou rosa resultante da atrofia das papilas filiformes. Pode ser observada mais facilmente na face dorsal da língua, embora outros locais possam ser afectados (Reamy *et al.*, 2010).

A dor e vermelhidão observadas nesta condição estão relacionadas com a deficiência de vitamina B12, ácido fólico e ferro cuja absorção no intestino delgado pode estar comprometida pela DC (Silva *et al.*, 2008). Sintomas como queimação, sensibilidade ou eritema são também característicos da doença.

A candidíase oral em determinados casos é um achado concomitante do eritema, da atrofia e da sensação de queimação. Além disso, alguns doentes podem apresentar queilite angular, que aparece como eritema, fissuras ou crostas nas comissuras labiais (Chi *et al.*, 2010).

Outro encontrado clínico importante na mucosa oral de pacientes celíacos é a presença de língua geográfica e fissurada.

A língua geográfica é caracterizada pela aparência semelhante à um mapa geográfico, por esfoliação excessiva dos componentes córneos das papilas filiformes e eritema da mucosa. As áreas afectadas, que podem parecer ulceradas, são bem delimitadas e com bordos salientes (Van Waes e Stöckli, 2002).

A língua fissurada, caracteriza-se pela presença de reentrâncias profundas na

superfície da língua. As fissuras podem chegar até à musculatura e ser o ponto de partida de infecções ou causarem mau hálito (Van Waes e Stöckli, 2002).

Seyhan e colaboradores (2007), no seu estudo sobre as manifestações mucocutâneas associadas à doença celíaca em crianças e adolescentes, observaram que os achados da mucosa oral mais comuns foram a língua fissurada (9,1%) e a geográfica (5,5%). A prevalência de língua fissurada varia de 3% a 5% na população em geral, enquanto que em crianças com idades entre os 5 e 18 anos, é apenas de 1,08% (Citado por Seyhan *et al.*, 2007). Em relação à língua geográfica, os valores variam entre de 0,28% a 14,4% da população. A etiologia exacta da língua geográfica em pacientes com DC continua por esclarecer, embora esta condição seja também descrita em pacientes com psoríase, dermatite atópica, dermatite seborreica e diátese alérgica (Seyhan *et al.*, 2007).

3.1.4- Manifestações orais da dermatite herpetiforme

A dermatite herpetiforme (DH), originalmente descrita por Louis A. Durhing (Citado por Kárpáti, 2012), é uma patologia cutânea crónica, de expressão polimorfa e pruriginosa, que surge principalmente em indivíduos com enteropatia sensível ao glúten mais concretamente na forma atípica/silenciosa (Kárpáti, 2012). Ocorre frequentemente nos cotovelos, joelhos e nádegas (Guandalini e Vaziri, 2010), sendo caracterizada pela presença de pápulas com cerca de 1-3 mm, seropápulas, vesículas, bolhas, pequenas crostas, erosões e escoriações (Kárpáti, 2012).

Trata-se de uma condição rara em crianças, descrita quase exclusivamente em adolescentes jovens e adultos (Guandalini e Vaziri, 2010). Quando localizada na pele, a DH não tratada pode ser uma doença por toda a vida com períodos de mudanças de gravidade. Esta patologia está também associada a diabetes não controlada, doenças auto-imunes e tumores subjacentes (Kárpáti, 2012).

O diagnóstico cutâneo é efectuado através de biópsia das vesículas que revelam o descolamento sub-epidérmico e a presença de micro-abcessos constituídos por neutrófilos e eosinófilos (Nobre *et al.*, 2007). Nas zonas de pele são identificam-se depósitos de IgA, localizados nas junções dermo-epidérmicas, e são patognomónicas da doença. Os pacientes com DH têm auto-anticorpos de IgA induzidos pelo glúten contra a transglutaminase (TG) 2 e TG 3, sendo que o tratamento principal consiste em uma

dieta estrita, sem glúten ao longo da vida tal como na DC. (Kárpáti, 2012). Tanto a doença cutânea quanto a intestinal são dependentes de glúten e estão fortemente associadas ao HLA-DQ, sem nenhuma diferença genética que explique os dois fenótipos (Nobre *et al.*, 2007).

A dieta é sugerida mesmo quando os sinais na pele desapareçam espontaneamente. As manifestações cutâneas raramente cessam logo após o início da dieta sem glúten, podendo levar meses ou até alguns anos. Numa fase inicial poderá haver uma intolerância à lactose associada a lesão intestinal causada pela enteropatia sensível ao glúten (Kárpáti, 2012).

O prognóstico da DH é sempre determinado em associação com a DC. Em pacientes com DH e sem uma dieta livre de glúten, a doença persiste silenciosamente podendo deste modo, levar ao surgimento de outras patologias secundárias à má absorção (Kárpáti, 2012).

3.1.5- Outras manifestações orais

Alguns autores referem ainda, haver uma associação entre DC e diminuição da composição salivar (Lenander-Lumikari *et al.*, 2000) e atraso na erupção dentária (Rashid *et al.*, 2011).

Lenander-Lumikari e colaboradores (2000), verificaram que num regime de dieta sem glúten, os pacientes celíacos secretam menor quantidade salivar de amílase, IgA e IgM quando comparados com o grupo de controlo. A DC pode afectar o conteúdo salivar, ou seja, a quantidade de proteína total, a concentração de albumina, a IgA total e as concentrações de IgM, bem como as actividades da amílase e mieloperoxidase. No estudo dos autores não foram encontradas grandes diferenças entre os grupos de estudo relativamente a taxa de secreção salivar, um achado controverso uma vez que pacientes com DC geralmente queixam-se de sensação de boca seca (Laahteenoja *et al.*, 1998).

O atraso da erupção dentária é outra das manifestações citadas na literatura (Rashid *et al.*, 2011) e alguns estudos demonstram haver de facto uma associação com a

DC (Marzec-Koronczewska, 1990; Campisi *et al.*, 2007), que poderá estar associada a má absorção característica da patologia.

4. TERAPÊUTICA

Uma vez diagnosticada a doença, o tratamento padrão consiste numa dieta livre de glúten por toda a vida, evitando deste modo os produtos que contenham trigo, centeio, e cevada (Ciclitira, 2001). Porém, uma alimentação isenta de glúten é uma tarefa árdua devido à presença recorrente desta proteína nos produtos alimentares, à rotulagem confusa de alguns produtos e/ou omissa e à falta de sabor dos alimentos “sem-glúten”.

Os produtos lácteos devem ser evitados no início da dieta sem glúten. Pela deficiência secundária de lactase associada a doença, após 1-2 meses de dieta, o leite e derivados podem ser gradualmente reintroduzidos, desde que o paciente não tenha queixas após a ingestão (Rodrigo, 2006). Poderá ser necessário corrigir défices específicos com suplementos de ferro, ácido fólico, cálcio, vitamina D, cobre, magnésio, zinco, albumina e vitamina B12 (Ciclitira, 2001). Os corticosteróides estão indicados nos casos de diarreia intensa, desidratação, emagrecimento, acidose, hipocalcémia e hipoproteinémia, mas habitualmente ocorre deterioração clínica após a sua suspensão.

No que respeita a quantidade mínima crítica de glúten ingerido, Branski e colegas (2006), consideram que o consumo de menos de 10 mg não tem efeito sobre a histologia da mucosa intestinal. No entanto, os autores referem que são necessários mais estudos *in vivo* que forneçam estimativas mais fiáveis (Branski *et al.*, 2006). Ainda não foi possível estabelecer uma dose diária admissível de glúten devido à existência de variações individuais quanto a susceptibilidade e a sintomatologia. Ensaio clínicos recentes, sugerem uma dose diária admissível de 50 mg de glúten (Catassi *et al.*, 2007).

Nos últimos anos novas estratégias terapêuticas alternativas à dieta sem glúten têm sido descritas (Stepniak e Koning, 2006; Lerner, 2010) e a degradação enzimática do glúten tem sido apontada como uma forma de terapia adicional (Stepniak e Koning, 2006). A suplementação oral com uma enzima de clivagem pós-prolina, administrada após ou durante uma refeição com glúten, poderia ser uma forma eficaz de remover a toxicidade do glúten ingerido, pois os fragmentos resultantes já não se poderiam ligar

aos antígenos de histocompatibilidade HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. No entanto, a administração da enzima por si só, apresentou algumas deficiências *in vitro* (Stepniak e Koning, 2006).

O tratamento para as manifestações orais derivadas da DC tais como a estomatite aftosa recorrente, formas inespecíficas de glossite atrófica e manifestações orais da dermatite herpetiforme consistem numa dieta livre de glúten por toda a vida (Pastore *et al.*, 2008; Rashid *et al.*, 2009; Shakeri *et al.*, 2009; Kárpáti, 2012).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença celíaca é considerada uma patologia relativamente frequente que se não diagnosticada e tratada atempadamente, poderá originar graves complicações.

A presença de sinais e sintomas orais em pacientes celíacos mostra a fundamental importância de reconhecer essas alterações como auxiliares no diagnóstico, visto que, muitas vezes, esses são os únicos sinais clínicos presentes.

Os pacientes com defeitos específicos do esmalte devem ser rastreados para doença celíaca, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais. Em relação às restantes manifestações orais, por si só não são consideradas critérios suficientes para classificar um paciente como sendo de risco. No entanto, é importante considerar os casos que além de estomatites aftosas recorrentes apresentem simultaneamente deficiências hematínicas. Embora as manifestações orais descritas possam decorrer de outros factores, é necessário que os dentistas estejam cientes da doença celíaca como uma possível causa, permitindo assim o seu diagnóstico e tratamento.

O único tratamento eficaz conhecido para a DC consiste numa dieta isenta de glúten por toda a vida. Uma limitação ao tratamento poderá ser o custo dos alimentos sem glúten para o doente.

A importância do diagnóstico precoce é vital, pois possibilita a adopção da dieta sem glúten, evitando assim as consequências da doença a curto, médio e longo prazo. Contudo trata-se de um processo desafiador, visto que as formas de apresentação clínica da doença vêm se modificando e, cada vez mais, são latentes ou assintomáticas.

Portanto, percebê-las exige a intervenção não só do gastroenterologista, mas também, de vários outros profissionais da saúde.

Actualmente, existem testes serológicos, nomeadamente o teste anti-endomisio e anti-transglutaminase, que apresentam uma especificidade e sensibilidade superior a 90%. Estes poderão ser utilizados numa primeira fase, em indivíduos considerados de risco, tais como os pacientes com defeitos de esmalte descritos por Aine na década de 80, estando recomendado o encaminhamento para o médico assistente.

Em Portugal a patologia já é amplamente reconhecida. Contudo, existem apenas 6 restaurantes no país com ementa disponíveis para estes pacientes (DN, 2010).

Mais concretamente na cidade de Lisboa existe uma associação de celíacos - Associação portuguesa de celíacos - que defende os interesses e direitos dos seus associados. O seu objectivo consiste na divulgação da patologia e encontrar soluções para os problemas que dela decorrem, bem como alertar as entidades competentes para questões específicas que em muito prejudicam este tipo de doentes.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36:492-498.
2. Aguirre JM, R. Rodríguez, D. Oribe, J.C. Vitoria. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 1997; 84:646-50.
3. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990 Jul; 19(6):241-5.
4. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, Sá C, Gonçalves C, Cleto P, et al. First determination of the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *Acta Med Port* 2006 Mar-Apr; 19(2):115-120.
5. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Scott H, Koning F, Jung G, et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *Public Library of Science Medicine* 2004; 1:84-92.
6. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Doença Celíaca. Fevereiro de 2005.
7. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008; 55:349-65.
8. Branski D, Fasano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr* 2006 Sep; 149(3):295-300.
9. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'angio F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2006 Feb; 95(2):203-7.

10. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, et al. Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Dec; 26(11-12):1529-36.
11. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, et al. Coeliac disease: Oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis* 2008; 40(2):104-107.
12. Catassi C, Rätsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999 Aug; 354(9179):647-8.
13. Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician* 2010 Dec; 82(11):1381-8.
14. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza G. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2005; 140:408-416.
15. Ciclitira PJ. AGA Technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120:1526-40.
16. Ciclitira PJ, Elis HJ & Lundin K EA. Gluten-free diet- what is toxic? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19:359-371.
17. Ciclitira PJ, Johnson M W, Dewar D H, Ellis H J. The pathogenesis of coeliac disease. *Molecular aspects of medicine* 2005; 26(6):421-458.
18. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 Aug; 24(8):1347-51.
19. Daley TD, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2007 Apr; 21(4):241-4.

20. Dewar D H, Pollock E L, Ciclitira P J, Gonzalez-Cinca N, Amato M, Ellis H J, et al. The toxicity of the high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(5):483-491.
21. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003 Feb; 163(3):286-92.
22. Fasano A. Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. *Gastroenterology* 2005; 128:68-73.
23. Ferguson R, Basu MK, Asquith P, Cooke WT. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J* 1976 Jan; 1(6000):11-13.
24. Guandalini S, Vaziri H. Celiac Disease. In: Guandalini S, Vaziri H. *Diarrhea: Diagnostic and Therapeutic Advances. Clinical Gastroenterology*. Springer; 2010. New York. p. 209-224.
25. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007 Jan; 109(2):412-21.
26. Henker J, Losel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W. Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127:1511-5.
27. Högberg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut* 2004; 53:649-654.
28. Houdenak N, Hovlid E, Aksenes L, Fluge G, Erichsen MM, Eide J. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: study of blood donors. *Eur J Gastr Hepat* 1999; 11:185-7.

29. Howdle P D. Gliadin, glutenin or both? The search for the holy grail in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 Jul; 18(7):703-6.
30. Janatuinen EK, Kemppainen TA, Pikkarainen TH, Holm K, Kosma VL, Uusitupa M, et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut* 2000; 46:327-331.
31. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2012 Jan; 30(1):56-59.
32. Kasarda D, Okita T, Bernardin J, Baecker P, Nimmo C, Lew E, et al. Nucleic acid (cDNA) and amino acid sequences of α -type gliadins from wheat (*Triticum aestivum*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:4712-4716.
33. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Rähä I, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci.* 1998 Oct; 106(5):899-906.
34. Lenander-Lumikari M, Ihalin R, Lähteenoja H. Changes in whole saliva in patients with coeliac disease. *Arch Oral Biol.* 2000 May; 45(5):347-54.
35. Lepers S, Couignoux S, Colobel JF, Dubucquoi S. Celiac disease in adults: new aspects. *Rev Med Interne* 2004; 25(1):1-2.
36. Lerner A. New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmun Rev* 2010 Jan; 9(3):144-7.
37. Lundin K E A, Nilsen E M, Scott H G, Loberg E M, Gloen A, Bratlie J, et al. Oats induced villous atrophy in celiac disease. *Gut* 2003; 52:1649-1652.
38. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol* 2010 Mar; 44(3):19-4.

39. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent* 2010 Mar; 20(2):119-24.
40. Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet* 1991 Mar; 337(744):763-4.
41. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003 Jun 19; 348(25):2517-24.
42. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, Lionetti P, Triglione P, Petronzelli F, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr* 1994 Dec; 83(12):1272-5.
43. Marzec-Koronczewska Z. The condition of the stomatognathic system in children with gluten-dependent coeliac disease. *Czas Stomatol* 1990; 43:207-212.
44. Nelson Pedro N, Lopes S, Szantho A, Costa A, Moura J. Doença Celíaca - revisão de conceitos e novos desenvolvimentos. *Medicina Interna* 2009 Jan/Mar; 16(1):62-68.
45. Nikiforuk G, Fraser D. The etiology of enamel hypoplasia: a unifying concept. *J Pediatr* 1981 Jun; 98(6):888-93.
46. Ortega Páez E, Junco Lafuente P, Baca García P, Maldonado Lozano J, Llodra Calvo JC. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Jul; 106(1):74-8.

47. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008 Mar; 42(3):224-32.
48. Procaccini, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, et al. Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head Face Med*. 2007; 25(3):1-6.
49. Ramalho P, Sousa J, António A, Brandão A, Aguiar A, Rodrigues F, et al. incidência da doença celíaca em Portugal Continental e Regiões Autónomas (1979-83). *Rev Port Pediatr* 1990; 21:147-49.
50. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc* 2011; 77:b39. Review.
51. Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. *Am Fam Physician*. 2010 Mar; 81(5):627-34.
52. Rito Nobre S, T. Silva, J.E. Pina Cabral. Doença celíaca revisitada. *J Port Gastreenterol* 2007 Setembro/Outubro; 14: 184-193.
53. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serological screening. *Scand J Gastroent* 2000; 35:398-402.
54. Rutz R, Ritzler E, Kierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescent of eastern Switzerland *Swiss Med Wkly* 2002; 132:43-7.
55. Robinson NA, Porter SR. Low frequency of anti-endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:43-7.

56. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6585-93.
57. Rodrigues A F, Jenkins H R. Coeliac disease in children. *Current Paediatrics* 2006; 16:317-321.
58. Sedghizadeh P, Shuler C, Allen C, Beck F, Kalmar J. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: A report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:474-8.
59. Seyhan M, Erdem T, Ertekin V, Selimoglu M. The Mucocutaneous Manifestations Associated with Celiac Disease in Childhood and Adolescence. *Pediatric Dermatology* 2007; 24:1: 28-33.
60. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad A, Davatchi F, et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous Stomatitis. *BMC Gastroenterology* 2009; 44; 9: 230-44.
61. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gary G M, Sollid L M, Khosla C. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279.
62. Silva P, Almeida P, Machado M, Lima A, Grégio A, Trevilatto P, Soares de Lima A. Oral manifestation of celiac disease. A case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Sep; 13(9):E559-62.
63. Srinivasan U. Immunohistochemical analysis of coeliac mucosa following ingestion of oats. *Clinical and Experimental Immunology* 2006; 144(2):197-203.
64. Stepniak, D., Koning, F. (2006). Enzymatic gluten detoxification: the proof of the pudding is in the eating! *Trends in Biotechnology* 24 (10): 433-434.

65. Vader L, Stepniak D, Bunnik E, Kooy Y, De Haan W, Drijfhout J, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003; 125: 1105-1113.
66. Van Waes H, Stöckli P. Atlas coloridos de odontologia. Odontopediatria. Porto Alegre: Artimed; 2002; p.50.
67. Weile B, Grodzinsky E, Skogh T, Jordal R, Cavell B, Krasilnikoff PA. High prevalence rates of adult silent celiac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark. *APMIS* 2001; 109:745–50.
68. West J, Logan R, Hill PG, Lloyd A, S Lewis, R Hubbard, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut* 2003; 52(7) 960-965.
69. Wierink CD, Van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent.* 2007 May; 17(3):163-8.
70. DN- http://www.dn.pt/inicio/portugal/interior.aspx?content_id=1585281; acesso no dia 12/05/2012.